

## Ivabradina

Tractament de l'angina de pit estable en pacients amb contraindicació o intolerància a  $\beta$ -blocadors

Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data 13 /03 /08 Codi 4/08

### 1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr XXX

**Servei:** Cardiologia

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament de l'angina de pit estable en pacients amb contraindicació o intolerància a  $\beta$ -blocadors.

**Data recepció de la sol·licitud:** 17/01/2008

**Autors:** Juan Luis Saucedo , Joan Carles Juárez, Lourdes Girona

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Ivabradina

**Nom comercial:** Corlantor<sup>®</sup>, Procoralan<sup>®</sup>

**Laboratori:** Rovi, Servier S.L

**Grup terapèutic.** Denominació: altres preparats per teràpia cardíaca, Codi ATC: C01EB

**Via de administració:** Oral

**Dispensació:** Recepta mèdica inclòs en l'oferta del SNS

**Via de registre:** Centralitzat

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVP amb IVA
Comprimits amb coberta pel·licular 5mg	56comp	6530603	1.26€
Comprimits amb coberta pel·licular 7.5mg	56comp	6530610	1.29€

### 3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

La ivabradina redueix la freqüència cardíaca, mitjançant la inhibició selectiva i específica de la corrent  $I_f$  del marcapàs que controla la despolarització diastòlica espontània en el node sinusal. La ivabradina també pot interaccionar amb la corrent  $I_h$  retiniana.

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEM i PS, i EMEA: Tractament simptomàtic de l'angina de pit estable crònica en pacients amb ritme sinusal normal, que presenten una contraindicació o intolerància a  $\beta$ -blocadors.

FDA: No aprovat

#### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Dosis inicial 5mg/12h, després de 3-4 setmanes passar a 7.5mg/12h, en cas de descens de la freqüència cardíaca per sota de 50 pulsacions per minuts (ppm) en repòs o símptomes de bradicàrdia, 2,5mg/12h. Si encara continua amb freqüència <50ppm o símptomes de bradicàrdia, es suspèn el tractament

Ancians: Començar amb 2,5mg/12h.

Prendre amb els àpats

### 3.4 Farmacocinètica.

La ivabradina s'uneix en un 70% a proteïnes plasmàtiques, es metabolitza pel fetge i pels intestins a través del citocrom P450 isoenzim CYP3A4, produint un metabolit actiu (el derivat N-desmetilat, S18982). Els metabolits s'eliminen de forma similar per orina i per femta.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants			
Nom	Presentació	Posologia	Característiques diferencials
ivabradina	Comprimits de coberta pel·licular 5 i 7,5mg	Dosis inicial 5mg/12h (3-4 setmanes), després 7,5mg/12h. En cas de freqüència cardíaca <50ppm en repòs o símptomes de bradicàrdia, 2,5mg/12h	- inhibidor de la corrent $I_f$ - Interaccions amb inhibidors del CYP3A4
Atenolol	Comprimits 50 i 100 mg	Dosis inicial de 50mg/24h, amb augment setmanals (màx. 200mg/24h)	- $\beta$ -blocadors - Primera línia de tractament - Contraindicat en: asma, EPOC, malaltia vascular perifèrica. - Precaucions en diabetis
Amlodipi	Comprimits de 5 i 10 mg	5-10mg/24h	- Antagonista de calci (dihidropiridina) - Segona línia de tractament, quan $\beta$ -blocadors estan contraindicats o són inefectius, o en combinació amb $\beta$ -blocadors quan aquests sols són inefectius
Verapamil	Comprimits retard 240, 180 i 120mg i comprimits amb coberta pel·licular 80 mg	80-120mg/8h	- Antagonista del calci (fenilalquilamines) - Segona línia de tractament (veure amlodipi)
Diltiazem	Comprimet retard 240mg, capsules retard 300,180 i 120 mg i comprimits 60 mg	Dosis inicial: 30mg/6h; augmentar gradualment fins control d'angina; dosis usual: 180-360/dia dividit en 3-4 preses; màx 480mg/dia	- Antagonista del calci (benzotiazepines) - Segona línia de tractament (veure amlodipi)

## 4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

S'exposa a continuació els resultats obtingut en diversos estudis pivotals de no inferioritat, on es va estudiar la eficàcia de ivabradina a diferents dosis amb comparació amb atenolol i amlodipi. Els quals es van realitzar en pacients >18 anys, amb història d'angina d'esforç estable al menys 3 mesos o més abans de la inclusió a l'estudi, malaltia arterial coronària, dos test de tolerància al exercici positius (ETT), temps per la depressió 1mm del segment ST (TST) dels dos ETTs no pots ser diferents en > 20% o > 1 min. La variable principal dels estudis es el canvi de la tolerància total a l'exercici (TED) respecte a la línia basal.

### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

#### Taula 1.

**Referència:** Ruzyllo W. "Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine patients with stable effort angina pectoris" *Drugs* 2007;67 (3):393-405

#### Breu descripció de l'assaig:

- Nº de pacients:1195
- Disseny: Estudi de no inferioritat, multicèntric, randomizat, doble-cec, amb tres braços, grup paral·lels de 3 mesos de durada
- Tractament: grup actiu 1, ivabradina 7.5mg/12h; grup actiu 2, ivabradina 10mg/12h i tractament grup control, amlodipi 10mg/24h
- Pèrdues:0
- Tipus d'anàlisi: intenció de tractar i per protocol

<b>Resultats</b>						
<b>Variable avaluada en l'estudi</b>	<b>Amlodipi 10/24h N(404)</b>	<b>Ivabradina 7.5mg/12h N (400)</b>	<b>Diferència amb amlodipi, E (DE)<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	<b>Ivabradina 10mg/12h N (391)</b>	<b>Diferència amb amlodipi, E (DE)<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Resultat principal</i> - TED de la línia basal als 3 mesos (seg.).	31.2 ± 92.0	27.6 ± 91.7	-1.8 (6.6) (-14.6,11.1)	21.7 ± 94.5	-6.6 (6.6) (-19.5,6.3)	<0.001
<i>Resultats secundaris d'interès</i> - canvi en el temps de d'inici de l'angina	66.6±99.1	64.7±104.9	-0.6 (7.4) (-15.2,14.0)	59.7±110.8	-4.6(7.5) (-19.3,10.1)	<0.001
- Temps de depressió 1mm segment- ST (sec)	44.9±103.2	44.9± 98.6	6.5 (7.2) (-7.6,20.6)	34.7 ±104.5	-1.8(7.2) (-16.0,12.3)	<0.001
- Canvi de freqüència cardíaca en repòs	-0.2 ±12.2	-11.2± 12.5	-11.1(0.8) (-12.6,-9.6)	-13.1± 13.5	-13.1(0.8) (-14.7,-11.6)	<0.001
- canvi de freqüència cardíaca en exercici	-0.2 ±12.8	-12.4 ±15.3	-11.8(0.9) (-13.6,-10.1)	-15.1 ±14.4	-14.5(0.9) (-16.3,-12.7)	<0.001

Límit de no inferioritat -30seg

E(DE)<sup>a</sup> : desviació estàndard estimada

### **Taula 2. INITATIVE STUDI**

**Referència: Tardif JC. "efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina" European heart journal 2005 (26): 2529-36**

#### **Breu descripció de l'assaig:**

-Nº de pacients:939

-Disseny: Estudi multicèntric, randomizat, doble-cec, amb grup paral·lels de 16 setmanes de durada

-Tractament: grup actiu 1, 5mg ivabradina durant 4 setmanes i després ivabradina 7.5mg/12h durant 12 setmanes; grup actiu 2, 5mg ivabradina durant 4 setmanes i després ivabradina 10mg/12h durant 12 setmanes i tractament grup control, atenolol 50mg/24 durant 4 setmanes i després 100mg/24h.

-Pèrdues:121

- Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

<b>Resultats</b>						
<b>Variable avaluada en l'estudi</b>	<b>Atenolol 100mg/24h N(286)</b>	<b>Ivabradina 7.5mg/12h N (300)</b>	<b>Diferència amb atenolol, E (DE)<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	<b>Ivabradina 10mg/12h N (298)</b>	<b>Diferència amb atenolol, E (DE)<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Resultat principal</i> - TED de la línia basal les 12 setmanes (seg.).	78.8 ± 133.4	86.8 ± 129.0	10.3 (9.4) (-8.3;28.8)	91.7 ± 118.8	15.7 (9.5) (-2.9;34.3)	<0.001
<i>Resultats secundaris d'interès</i> - canvi en el temps de l'angina limitant (seg)	85.4 ±133.7	91.8 ±131.1	9.3 (9.7) (-9.6;28.3)	96.9±121.2	15.1 (9.7) (-3.9;34.0)	<0.001
- canvi en el temps de l'inici de l'angina	135.2±154.7	145.2±153.4	12.1(11.5) (-10.5;34.7)	96.9 ±121.2	10.1 (11.6) (-12.5;32.8)	<0.001
- canvi en el temps de depressió 1mm segment- ST (seg)	95.6± 147.5	98.0 ±153.7	4.3 (10.7) (-16.8;25.3)	139.6±140.6	-3.3 (10.8) (-24.4;17.8)	p=0.002

Es va avaluar la eficàcia de ivabradina a llarg temps, a través de diferents estudis d'un any de durada (CL3-019, CL-021, CL3-022), en els quals per demostrar la eficàcia de ivabradina es va estudiar la freqüència dels episodis d'angines, i la disminució en el consum de nitrats d'acció curta, en els que s'observa el següent:

**Table 11: Angina attack frequency by visit in long-term safety studies CL3-019, CL3-021, and CL3-022**

Study, treatment group	n	Baseline	Change from baseline				Difference M12 – baseline		Difference from comparator	
			M3	M6	M9	M12 <sup>a</sup>	E (SE)	95% CI	E (SE)	95% CI
<b>CL3-019</b>										
vabradine 10 mg b.i.d.	204	1.99 ± 4.19	-1.13 ± 3.48	-1.51 ± 4.01	-1.55 ± 4.36	-1.33 ± 4.27	-1.33 (0.37)	-2.05; -0.61	-0.54 (0.63)	-1.79; 0.71
Atenolol 100 mg o.d.	102	2.04 ± 2.89	-1.12 ± 2.11	-0.83 ± 6.97	-1.51 ± 2.50	-0.79 ± 6.73	-0.79 (0.52)	-1.81; 0.23		
<b>CL3-021</b>										
vabradine 5 mg b.i.d.	191	2.87 ± 5.25	-1.52 ± 3.48	-2.04 ± 4.73	-2.01 ± 4.94	-1.91 ± 4.79	-1.91 (0.32)	-2.55; -1.28		
vabradine 7.5 mg b.i.d.	179	2.29 ± 3.87	-1.31 ± 3.42	-1.65 ± 3.49	-1.47 ± 3.74	-1.20 ± 4.14	-1.20 (0.34)	-1.86; -0.54	0.71 (0.47)	-0.20; 1.63
<b>CL3-022</b>										
vabradine 7.5 mg b.i.d.	647	0.77 ± 2.09	0.08 ± 2.58	-0.07 ± 2.24	-0.07 ± 2.34	-0.10 ± 2.14	-0.100 (0.084)	-0.265; 0.065	-	-

<sup>a</sup> Visit is M12 for the PPS and last visit under treatment for the FAS; other data for FAS.

**Table 12: Short-acting nitrates use by visit in long-term safety studies CL3-019, CL3-021, and CL3-022**

Study, treatment group	n	Baseline	Change from baseline				Difference M12 – baseline		Difference from comparator	
			M3	M6	M9	M12 <sup>a</sup>	E (SE)	95% CI	E (SE)	95% CI
<b>CL3-019</b>										
vabradine 10 mg b.i.d.	204	0.90 ± 2.19	-0.42 ± 1.71	-0.55 ± 1.95	-0.53 ± 2.23	-0.45 ± 2.36	-0.45 (0.19)	-0.82; -0.08	0.64 (0.33)	-0.01; 1.28
Atenolol 100 mg o.d.	101	1.50 ± 3.58	-0.86 ± 2.99	-1.14 ± 3.45	-1.19 ± 3.37	-1.08 ± 3.26	-1.08 (0.27)	-1.61; -0.56		
<b>CL3-021</b>										
vabradine 5 mg b.i.d.	191	2.15 ± 6.09	-1.14 ± 4.04	-1.39 ± 4.13	-1.46 ± 4.22	-1.17 ± 4.27	-1.17 (0.32)	-1.79; -0.55		
vabradine 7.5 mg b.i.d.	179	1.66 ± 3.92	-0.94 ± 3.51	-1.22 ± 3.61	-1.09 ± 3.97	-0.72 ± 4.48	-0.72 (0.33)	-1.36; -0.08	0.45 (0.45)	-0.45; 1.34
<b>CL3-022</b>										
vabradine 7.5 mg b.i.d.	647	0.62 ± 1.70	0.17 ± 2.30	-0.00 ± 1.79	0.03 ± 1.93	0.00 ± 1.78	0.003 (0.070)	-0.134; 0.140	-	-

<sup>a</sup> Visit is M12 for the PPS and last visit under treatment for the FAS; other data for FAS.

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

En els estudis es demostra la no inferioritat de ivabradina a atenolol o amlodipi en la tolerància a l'exercici físic i la reducció del nombre d'episodis d'angina. S'hauria de comparar-ho amb altres alternatives recomanades en cas de contraindicació als β-blocadors com el verapamil i el diltiazem.

En els estudis no es van determinar els efectes sobre la morbiditat i mortalitat, fet que pot ser degut a la curta durada dels mateixos.

El límit de no inferioritat de 30s del primer estudi va ser qüestionat per la EMEA, la qual ho considera massa permissiu, fet que qüestiona la validesa dels resultats. Tot i així, en un anàlisi post hoc es va confirmar la no inferioritat de ivabradina 7.5mg/12h front a amlodipi, fent servir un marge de 15s.

En cap dels estudis realitzats s'ha analitzat la seguretat de ivabradina associada a altres tractaments.

#### 4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

En un estudi randomitzat, doble-cec (Borer JS et al) on es va comparar ivabradina ( 2'5mg, 5mg i 10mg) amb placebo es van observar les següents dades:

**TABLE 4. Changes in ETT Parameters, Measured at Peak of Drug Activity, During Double-Blind Dose Ranging\***

Parameter	Placebo (n=68)	Ivabradine 2.5 mg BID (n=64)	Ivabradine 5 mg BID (n=59)	Ivabradine 10 mg BID (n=66)	Between- Group P
Time to 1-mm ST-segment depression, s	9.9±68.5	32.6±76.4	62.8±79.7†	69.6±78.5†	<0.001
Time to limiting angina, s	7.4±50.5	23.1±60.3	41.0±71.1†	54.9±74.4†	<0.001
Time to angina onset, s	28.9±66.5	44.9±69.0	72.1±83.1†	94.9±88.5†	<0.001
RPP at rest, bpm · mm Hg	167±1952	-740±1696†	-1740±2059†	-2621±1672†	<0.001
RPP at peak of exercise, bpm · mm Hg	765±3389	-931±3730†	-1490±3774†	-2148±3057†	<0.001

RPP indicates rate-pressure product.

\*Expressed as value on D14 minus value on D0.

†Significantly different from placebo in pairwise comparison.

Amb aquests resultats es pot observar com la ivabradina a dosis de 5-10mg és significativament més eficaç que placebo.

Les guies de la societat europea de cardiologia publicats en 2006 recomanen pel maneig de l'angina estable, l'ús de blocadors de canals de calci o nitrats de llarga activitat, activadors dels canals de potassi o inhibidors  $I_f$  en pacients amb intolerància o contraindicació a  $\beta$ -blocadors o que els símptomes no es controlen amb ells.

Les guies de practiques clíniques SIGN comenten que ivabradine ha mostrat eficàcia equivalent a atenolol en pacients amb angina estable, però que la protecció a llarg termini ha de ser demostrada.

El NHS considera que ivabradina ocupa un baix lloc terapèutic en la teràpia antianginosa per que les dades de eficàcia i seguretat dels estudis són relativament de poca força i hi ha altres agents alternatius.

La revista Prescrire indica que pel tractament preventiu de l'angina estable a llarg termini és millor evitar l'ús de ivabradina, preferiblement  $\beta$ -blocadors i si aquests no poden ser utilitzats, verapamil o amlidipi. Es basa en estudis on es va valorar ivabradina front placebo i en estudis de no inferioritat en els quals no ha demostrat ser millor que atenolol i amlidipi; la manca d'estudis que la comparin amb verapamil i diltiazem, l'alta incidència d'efectes adversos i les importants interaccions que presenta.

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Entre els efectes adversos descrits a la fitxa tècnica, tenim com molt freqüents fenòmens lluminosos (fosfenos) en el 14,5% dels pacients. Com reaccions adverses freqüents: bradicàrdies (3,3%), bloqueig A-V de 1º grau, extrasístoles ventriculars, visió borrosa, cefalees, marejos.

### 5.2. Seguretat. Assaigs Clínics comparatius.

En els diferents estudis realitzats s'observa com els principals efectes adversos de ivabradina a dosis de 5-7.5mg i 10mg/12h, són fenòmens lluminosos (fosfenos) i desordres cardíacs, entre els quals els més destacables són bradicardia i extrasístoles ventricular.

**Table 16a: Emergent eye and cardiac adverse events reported by at least 0.5% of patients exposed to ivabradine 5, 7.5 mg and 10 mg b.i.d. in the Overall Oral Safety set (excluding CL2-047)**

System organ class Preferred term	Ivabradine (5 or 7.5 mg bid) (N=1651) PY=635.2			Ivabradine (10 mg bid) (N=1160) PY=424.9			Placebo (N=313) PY=64.7			Atenolol (N=408) PY=184.4			Amlodipine (N=404) PY=95.5		
	n	%	PY	n	%	PY	n	%	PY	n	%	PY	n	%	PY
<b>Eye disorders</b>	<b>281</b>	<b>17.0</b>	<b>44.24</b>	<b>336</b>	<b>29.0</b>	<b>79.08</b>	<b>10</b>	<b>3.2</b>	<b>15.46</b>	<b>39</b>	<b>9.6</b>	<b>21.15</b>	<b>19</b>	<b>4.7</b>	<b>19.90</b>
Visual disturbance NOS	270	16.4	42.51	316	27.2	74.37	9	2.9	13.91	27	6.6	14.64	18	4.5	18.85
<b>Cardiac disorders*</b>	<b>296</b>	<b>17.9</b>	<b>46.60</b>	<b>219</b>	<b>18.9</b>	<b>51.54</b>	<b>29</b>	<b>9.3</b>	<b>44.82</b>	<b>62</b>	<b>15.2</b>	<b>33.62</b>	<b>53</b>	<b>13.1</b>	<b>55.50</b>
Sinus bradycardia	53	3.2	8.34	84	7.2	19.77	3	1.0	4.64	21	5.1	11.39	7	1.7	7.33
Ventricular extrasystoles	50	3.0	7.87	29	2.5	6.83	4	1.3	6.18	5	1.2	2.71	11	2.7	11.52
Angina pectoris aggravated	33	2.0	5.20	21	1.8	4.94	6	1.9	9.27	7	1.7	3.80	4	1.0	4.19
Angina unstable	33	2.0	5.20	14	1.2	3.29	1	0.3	1.55	1	0.2	0.54	5	1.2	5.24
Atrioventricular block first degree	23	1.4	3.62	13	1.1	3.06	3	1.0	4.64	8	2.0	4.34	2	0.5	2.09
Myocardial ischaemia	19	1.2	2.99	17	1.5	4.00	3	1.0	4.64	6	1.5	3.25	2	0.5	2.09
Palpitations	15	0.9	2.36	10	0.9	2.35	0	0.0	0.00	1	0.2	0.54	3	0.7	3.14
Supraventricular extrasystoles	15	0.9	2.36	7	0.6	1.65	4	1.3	6.18	2	0.5	1.08	2	0.5	2.09
Atrial fibrillation	15	0.9	2.36	11	0.9	2.59	1	0.3	1.55	2	0.5	1.08	5	1.2	5.24
Myocardial infarction	13	0.8	2.05	5	0.4	1.18	1	0.3	1.55	2	0.5	1.08	3	0.7	3.14
Ventricular tachycardia	11	0.7	1.73	4	0.3	0.94	0	0.0	0.00	0	0.0	0.00	0	0.0	0.00
Supraventricular tachycardia	8	0.5	1.26	1	0.1	0.24	1	0.3	1.55	0	0.0	0.00	2	0.5	2.09

S'ha de tenir en compte que els efectes obtinguts són d'estudis de curta durada i no es pot saber la seguretat en el tractament a llarg termini .

#### 5.4. Precaucions d'ús en casos especials

- Precaucions en embaràs i lactància: no hi ha estudis en humans però els estudis fets en els animals es va observar efectes embriotòxics i teratogènics. També s'excreta en la llet materna. Per tant està contraindicat el seu ús.
- Precaucions en insuficiència renal: Aclariments de creatinina > 15ml/min, no cal ajustos de dosis. En pacients amb aclariments menors s'ha d'utilitzar amb precaució.
- Contraindicacions: en pacients amb fibril·lació auricular o altres arítmies cardíques, pacients amb bloqueig A-V 2º grau, baixa freqüència cardíaca (<60 lpm), hipotensió greu (P<90/50 mmHg), insuficiència cardíaca classe III-IV segons la NYHA, pacients amb allargament del interval QT o tractats amb medicació que prolongui el interval QT.
- Interaccions: Amb inhibidors potents i moderats del citocrom CYP3A4.

#### 6. AREA ECONÒMICA

##### 6.1-Cost tractament a l'hospital

Comparació de costos del tractament avaluat enfront altres alternatives					
	Medicament				
	Ivabradina Comprimits 5 i 7,5mg	Atenolol Comprimits 50 i 100 mg	Amlodipi Comprimits de 5 i 10 mg	Verapamil Comprimits 80 mg, comprimts retard 120mg	Diltiazem Càpsules retard 120 mg i comprimts 60 mg,
Preu unitari (PVL+IVA) *	1.26 -1.29€	0.03-0.05€	0€	0.07- 0.08€	0.015 - 0.19€
Posologia	Inicial: 5mg/12h (3-4set.), mant: 7,5/12h	50-100mg/24h	5-10mg/24h	80-120/8h	60-120mg/8h
Cost dia	2.52€ - 2.58€	0.03-0.05€	0€	0.21- 0.24€	0.045 - 0.76 €
Cost tractament mes	75.6-77.4€	0.9-1.5€	0€	6.3-7.2€	1.35-22.8€
Cost incremental diferencial/mes*		73.9 – 76.5€	75.6 – 77.4€	68.4 – 71.1€	52.8 – 76.05€

° El laboratori ofereix l'amlodipi a l'hospital a preu 0€  
\* respecte a ivabradina

## 6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.

El número de pacients que es preveu tractar per any és de 100. Això suposaria, en l'àmbit hospitalari, un increment pressupostari de 5.280 a 7.740€ al mes.

## 6.3. Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'atenció primària.

Comparació de costos del tractament avaluat enfront altres alternatives					
	Medicament				
	Ivabradina Comprimits 5 i 7,5mg	Atenolol Comprimits 50 i 100 mg	Amlodipi Comprimits de 5 i 10 mg	Verapamil Comprimits 80 mg, comprimits retard 120mg	Diltiazem Comprimits 60 mg, càpsules retard 120 mg
Preu unitari (PVL+IVA) *	1.26 -1.29€	0.06-0.12€	0.27-0.54€	0.08- 0.12€	0.22 – 0.58€
Posologia	Inicial: 5mg/12h (3-4set.), Usual: 7,5/12h	50-100mg/24h	5-10mg/24h	80-120/8h	60-120mg/8h
Cost dia	2.52€ - 2.58€	0.06-0.12€	0.27-0.54€	0.24- 0.36€	0.66- 1.74€
Cost tractament any	Primer any: 939.9 € Successius: 941.7 €	21.9 - 43.8 €	98.55 -197.1€	87.6-131.4€	240.9-635.1€
Cost incremental diferencial respecte a ivabradina*		896,2–918,1€	742,9 –841,5€	808,6-852,4€	304,9– 699,1€

Costs calculats segon el PVP.

\* Pels càlculs del cost diferencial s'ha considerat un cost anual de ivabradina de 940€

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

Ivabradina és un nou fàrmac pel tractament de l'angina de pit estable per aquells pacients amb contraindicació o intolerància als  $\beta$ -blocadors, primera línia de tractament. Actua inhibint la corrent  $I_f$ , i la posologia és de 5mg/12h (3-4setmanes) seguit de 7,5/12h.

En els estudis existents fins al moment es va demostrar la no inferioritat amb atenolol i amlodipi, s'observen com reaccions adverses freqüents fosfenos i bradicàrdia, la que fa obligatori la seva suspensió quan la freqüència cardíaca disminueix por sota de 50 ppm.

### 7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

La primera opció pel tractament de l'angina estable consisteix en la utilització dels  $\beta$ -blocadors, i la segona es la utilització d'un antagonista de calci (amlodipi, verapamil, diltiazem).

La ivabradina malgrat presentar no inferioritat amb amlodipi o atenolol, mostra una evidència molt limitada i encara planteja dubtes d'utilització com a segona línia en el tractament de l'angina estable. Els estudis de seguretat són escassos i limitats. Els cost del tractament amb ivabradina es considerablement major als dels altres fàrmacs utilitzats com a segona línia. La seva utilització podria suposar un increment de la factura farmacèutica a atenció primària de entre 304 i 896€ per pacient i any. Per tot això considerem que el balanç cost/benefici no és suficient per la inclusió de ivabradina en la guia farmacoterapèutica de l'hospital.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica Corlantor<sup>®</sup>
2. Fitxa tècnica Procoralan<sup>®</sup>
3. Informe europeu públic d'evaluació (EPAR): Scientific discussion for Procoralan. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/32044705en6.pdf>
4. Catalogo de especialitats farmacèutiques 2007
5. Ruzyllo W. "Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine patients with stable effort angina pectoris" *Drugs* 2007;67 (3):393-405
6. Tardif JC. "efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina" *European heart journal* 2005 (26): 2529-36
7. Borer JS et al "Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina" *Circulation* . 2003 feb 18;107 (6):817-23
8. "Ivabradine: new drug. Best avoided in stable angina" *Prescrire Int.* 2007 Apr;16 (88):53-6
9. Ivabradine 5mg, 7.5mg tablets (Procoralam) N<sup>o</sup> (319/06) Scottish Medicines Consortium.
10. Overview of the management of stable angina pectoris. Uptodate.
11. Novetats terapèutiques 2007 (1) Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de catalunya departament de salut